

Protoxyde d'azote

Fiche toxicologique n°267 - Edition Octobre 2025

Généralités

Substance(s)

Nom	Détails
Protoxyde d'azote	Famille chimique Composés inorganiques de l'azote
	Numéro CAS 10024-97-2
	Numéro CE 233-032-0
	Numéro index 007-031-00-9
	Synonymes Oxyde de diazote ; Oxyde nitreux ; Gaz hilarant

Etiquette

(mise à jour : octobre 2025)



PROTOXYDE D'AZOTE

Danger

- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges
- H360Df - Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes (système nerveux) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H420 - Nuit à la santé publique et à l'environnement en détruisant l'ozone dans la haute atmosphère

Nota : Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

233-032-0

- Selon l'annexe VI du règlement CLP. Cet étiquetage harmonisé et la classification associée sont d'application obligatoire. Cette classification harmonisée doit être complétée le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et la substance étiquetée en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").

Caractéristiques

Utilisations

(mise à jour : octobre 2025)

[1 à 4]

Le protoxyde d'azote est principalement utilisé comme :

- agent analgésique et anesthésique par inhalation en dentisterie, chirurgie, médecine vétérinaire. Il est utilisé seul, en mélange avec d'autres anesthésiants ou associé à l'oxygène (MEOPA : mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) ;
- gaz propulseur dans le conditionnement d'aérosols, notamment dans l'industrie alimentaire (E 942) ;
- agent comburant pour la flamme en spectrométrie d'absorption atomique dans les laboratoires ;
- réactif dans la fabrication de semi-conducteurs dans l'industrie électronique ;
- comburant pour moteur en aérospatiale.

Le protoxyde d'azote est un puissant gaz à effet de serre (son potentiel de réchauffement est 310 fois celui du dioxyde de carbone) qui subsiste longtemps dans l'atmosphère. Les émissions de protoxyde d'azote proviennent essentiellement de l'utilisation d'engrais azotés (phénomènes de nitrification/dénitrification dans les sols cultivés), de déjections animales et de certains procédés industriels tels que la fabrication du glyoxal et des acides nitrique, adipique et glyoxylique.

Le protoxyde d'azote est également connu sous le nom de "gaz hilarant" ; inhalé, il procure euphorie, vertiges et distorsion de la voix.

Propriétés physiques

(mise à jour : octobre 2025)

[1 à 7]

Dans les conditions normales de température et de pression, le protoxyde d'azote est un gaz incolore, d'odeur et de saveur légèrement sucrées. Il est soluble dans l'eau (0,59 vol/vol à 25 °C), l'éthanol, le chloroforme, l'acide sulfurique. Plus lourd que l'air (densité supérieure à 1), il peut tendre à s'accumuler dans les points bas.

Nom Substance	Détails
Protoxyde d'azote	Formule
	N ₂ O
	N° CAS
	10024-97-2
	Etat Physique
	Gazeux
	Masse molaire
	44,01 g/mol
	Point de fusion
	-90,8 °C
	Point d'ébullition
	-88,5 °C
	Densité
	1,23 g/cm ³ à -89 °C
	Densité gaz / vapeur
	1,5 (air = 1)
	Pression de vapeur
	5070 à 5850 kPa à 20 °C > 7000 kPa à 50 °C
	Point critique
	Température critique : 36,37 °C Pression critique : 72,45 bar
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)
	0,4 à 25 °C

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 1,80 mg/m³.

Propriétés chimiques

(mise à jour : octobre 2025)

[1 à 7]

Le protoxyde d'azote est un produit stable dans les conditions normales de température et de pression.

À haute température (dès 575 °C ou même 300 °C pour le produit sous pression), il se décompose en azote et oxygène. Cette décomposition peut s'accélérer en présence de catalyseurs (platine, nickel, produits halogénés...). Elle peut alors se produire à des températures encore plus basses et entraîner une augmentation considérable de pression.

C'est un oxydant puissant qui est à l'origine de réactions qui peuvent devenir violentes (jusqu'à l'incendie ou l'explosion) au contact des matériaux combustibles (bois, papier, vêtements, huiles, graisses), des gaz combustibles (ammoniac, monoxyde de carbone, hydrogène, sulfure d'hydrogène, sulfure de carbone, phosphine), de l'éther diéthylique, de l'aluminium en poudre, de l'hydrazine, de l'hydruure de lithium, du bore en poudre, du sodium. Par ailleurs, le contact du protoxyde liquéfié froid avec de l'eau peut entraîner une ébullition vigoureuse voire violente.

Le protoxyde d'azote ne réagit pas avec les métaux usuels tels l'acier inoxydable, le cuivre et ses alliages. Il ne réagit pas avec certains plastiques (polytétrafluoroéthylène (PTFE), polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE), polychlorure de vinyle (PVC), polyamide (Nylon ®)...) mais peut attaquer certains élastomères comme le Viton[®] ou Néoprène[®] (gonflement important).

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

(mise à jour : octobre 2025)

[8, 9]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le protoxyde d'azote.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)
Protoxyde d'azote	États-Unis (ACGIH - 1987)	50	90		
Protoxyde d'azote	Allemagne (valeurs MAK)	100	180	200	360

Plus spécifiquement, des valeurs limites ont été établies pour le protoxyde d'azote dans l'air des lieux de travail où sont effectuées des anesthésies :

- en France, la circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 fixe à 25 ppm la valeur limite d'exposition durant la phase d'entretien de l'anesthésie ;
- aux États-Unis, le NIOSH recommande la valeur 25 ppm comme valeur limite de moyenne d'exposition au protoxyde d'azote durant la période d'administration de l'anesthésiant.

Proposition de nouvelles VLEP suite à l'avis et au rapport de l'Anses « Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel, le protoxyde d'azote (2024) » [10]

- VLEP 8h : 25 ppm (45 mg/m³)
- VLEP CT : 125 ppm (225 mg/m³)

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

(mise à jour : octobre 2025)

[11, 12]

Prélèvement passif d'une durée supérieure à 1 heure [11] ou prélèvement actif à l'aide d'une pompe au débit de 5 mL/min sur une durée inférieure à 15 minutes [12] au travers d'un tube de désorption thermique, rempli d'une zéolithe (BaZSM5). Au cours du prélèvement passif, la température et l'humidité de l'air doivent obligatoirement être mesurées. Le tube est ensuite désorbé thermiquement et le dosage est effectué par chromatographie en phase gazeuse avec détection à l'aide d'un micro-catharomètre (TCD).

D'autres méthodes sont publiées mais elles ne permettent pas la mesure du protoxyde d'azote dans des conditions adaptées à l'évaluation des expositions professionnelles.

Incendie - Explosion

(mise à jour : octobre 2025)

[13, 14]

Le protoxyde d'azote bien qu'incombustible, va favoriser l'inflammation des matières combustibles environnantes (graisses notamment) en raison de ses propriétés comburantes. C'est pourquoi toutes les pièces qui entrent en contact avec le gaz doivent être exemptes d'huile et de graisse. Possédant un fort pouvoir oxydant, il augmente l'intensité de tout incendie et peut être à l'origine de réactions violentes voire explosives en présence de nombreux composés organiques ou minéraux (voir § "Propriétés chimiques").

En cas d'incendie :

- choisir l'agent d'extinction en fonction des autres produits/matériaux impliqués ;
- déplacer les bouteilles de protoxyde d'azote exposées au feu, si cela est possible. Sinon, refroidir les récipients exposés au feu à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée. Prévenir les secours extérieurs de la présence de ces contenants sous pression.

En raison des fumées toxiques et corrosives émises par la décomposition du protoxyde d'azote (oxyde nitrique (NO) et dioxyde d'azote (NO₂)), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[15]

Le protoxyde d'azote, très volatil, est rapidement absorbé par inhalation puis distribué dans les tissus très vascularisés. Non métabolisé, il est très vite éliminé par les poumons sous forme inchangée. Il est capable de traverser la barrière placentaire.

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

(mise à jour : octobre 2025)

Chez l'animal

Très peu d'informations sont disponibles chez l'animal.

Le protoxyde d'azote pénètre principalement par inhalation puis est rapidement distribué dans tous les tissus, en particulier les tissus richement vascularisés dont le cerveau, le cœur, les reins, et les glandes endocrines. Le protoxyde d'azote est relativement peu réactif, il n'est quasiment pas métabolisé et est vite éliminé par les poumons ; un métabolisme rénal ou hépatique limité peut être décelé.

Chez l'Homme

(mise à jour : octobre 2025)

Absorption

Le protoxyde d'azote pénètre principalement par inhalation. Il est rapidement absorbé : le taux d'absorption dans les 2 premières minutes est d'environ 1 L/min pour une concentration de 80 % dans l'air. En moins de 5 minutes, la concentration dans les alvéoles est presque équivalente à celle inhalée [16].

Distribution

Comme chez l'animal, le protoxyde d'azote est rapidement distribué dans tous les tissus, en particulier les tissus richement vascularisés.

L'équilibre sanguin est atteint environ 15 minutes après une exposition à une concentration de 70 % de protoxyde d'azote dans l'air. Il passe la barrière placentaire et apparaît chez le fœtus après 6 minutes, avec un rapport de concentrations sanguines mère/fœtus de 0,6.

Métabolisme

Comme chez l'animal, une infime partie (< 0,01 %) est métabolisée par des bactéries dans les intestins.

Excrétion

Très volatil, le protoxyde d'azote est rapidement éliminé par les poumons, sous forme inchangée ; de faibles quantités passent dans les urines ou diffusent à travers la peau. L'élimination cutanée ne compte que pour 6 à 7 % de la quantité quittant les alvéoles. Seize heures après la fin de l'exposition, il est complètement éliminé du sang [17].

Mode d'action

(mise à jour : octobre 2025)

[15]

Le protoxyde d'azote, 35 fois plus soluble que l'azote, s'échange avec celui-ci et diffuse dans les espaces corporels susceptibles de contenir de l'air. Cette diffusion augmente le volume de gaz emprisonné dans le corps et augmente la pression dans ces espaces clos (comme dans les sinus paranasaux, le péritoine ou les ventricules cérébraux).

Quand l'administration est discontinuée, le protoxyde d'azote est libéré dans les alvéoles, diluant le gaz alvéolaire (en particulier l'oxygène) et pouvant conduire à une anoxie. Lors d'une anesthésie par protoxyde d'azote, les très fortes concentrations utilisées peuvent entraîner une hypoxie.

Le protoxyde d'azote exerce également un effet inhibiteur irréversible sur l'enzyme méthionine synthétase aux niveaux hépatique et cortical par inactivation de la vitamine B12 (par oxydation de l'ion cobalt Co^{+}) ; cet effet apparaît après 4 à 5 minutes chez le rat (1000 ppm) et 45 minutes chez l'Homme (> 400 ppm). Le résultat est un déficit en méthionine et une capture de la molécule tétrahydrofolate sous forme de méthyl-tétrahydrofolate engendrant une baisse du pool intracellulaire de folates et une diminution de la synthèse des nucléotides et de l'ADN. La méthionine joue un rôle important dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, la méthylation des histones, la synthèse de neurotransmetteurs ou de myéline [10].

Toxicité expérimentale

L'exposition unique par inhalation de fortes concentrations de protoxyde d'azote entraîne une modification du comportement et des atteintes neurologiques chez les rongeurs. L'exposition répétée à de fortes concentrations de protoxyde d'azote entraîne des effets neurotoxiques tels qu'une ataxie, des changements structuraux au niveau du cerveau et de la moelle épinière, des modifications neurochimiques et/ou des atteintes comportementales. Des effets immunotoxiques sont aussi rapportés chez les rongeurs : leucotoxicité, atteintes de la fonction immunitaire et de la moelle osseuse. Ces effets sont liés au déficit en vitamine B12. Les tests de génotoxicité réalisés in vitro et in vivo sont négatifs. Aucun effet cancérigène n'a été mis en évidence chez le rat ou la souris par inhalation. Des lésions testiculaires, une perturbation des cycles œstraux, une baisse de la fertilité et des effets sur le développement (embryotoxicité, fœtotoxicité et tératogénicité) sont décrits chez le rat mais absents chez la souris.

Toxicité aiguë

(mise à jour : octobre 2025)

Seule une CL_{50} supérieure à 500 000 ppm pour 4 heures est rapportée chez la souris [1].

Des modifications histopathologiques du cerveau (vacuolisation des neurones), de l'activité locomotrice et/ou des changements de comportement ont été observés chez le rat après une exposition unique $\geq 300\,000$ ppm ; des modifications comportementales sont aussi rapportées chez la souris, pour des concentrations $\geq 500\,000$ ppm.

Lorsque l'exposition est répétée sur 8 jours (mâles, 0-1000-2000 ppm, 8 h/j), les souris présentent une diminution des comportements stéréotypés et une diminution de l'activité locomotrice spontanée (tendance, non statistiquement significative et non liée à la dose) [18].

■ Irritation, sensibilisation [19]

Le protoxyde d'azote n'est pas irritant. Aucune donnée n'est disponible concernant son potentiel sensibilisant.

Toxicité subchronique, chronique

(mise à jour : octobre 2025)

[10]

■ Effets sur le système hématopoïétique et la fonction immunitaire

Aucun effet sur l'hématopoïèse n'est rapporté chez des rats exposés par intermittence à 200 000 ppm pendant 21 à 35 jours [20] ou à 1000 ppm pendant 6 semaines ou 6 mois (1 %, 6 h/j, 5 j/sem) [21].

À des concentrations supérieures, des effets sur la moelle osseuse sont observés dans les premiers jours d'exposition, allant jusqu'à l'arrêt de la division cellulaire. Ainsi, chez des rats exposés en continu à 800 000 ppm (80 % N_2O + 20 % O_2 , pendant 2, 4 ou 6 jours), le nombre de globules blancs n'est pas modifié après 2 jours d'exposition mais il est fortement diminué après 4 et 6 jours. La distribution des types cellulaires est aussi impactée : au 6^e jour d'exposition, les granulocytes ont totalement disparu. Une hypoplasie progressive est rapportée dans la moelle osseuse des fémurs examinés : au 6^e jour, le nombre d'espaces vides est augmenté et les mitoses sont arrêtées [22].

Chez le singe, aucun effet hématologique n'est rapporté à 150 000 ppm de protoxyde d'azote (15 % N_2O + 25 % O_2 + 60 % N_2 , pendant 8 semaines en continu) [23].

Chez les souris, des résultats contradictoires sont notés, probablement en lien avec une différence de susceptibilité en fonction des souches de souris utilisées :

- aucun effet hématologique ou au niveau de la moelle osseuse pour une souche jusqu'à 400 000 ppm (souris Swiss Webster mâle et femelle, 4 h/j, 5 j/sem, de 14 semaines à 2 ans) [24] ;
- pour l'autre souche testée (CD-1), immunotoxicité (baisse de certains anticorps ou du nombre de cellules spléniques) chez les souris exposées à 5000 ppm (6 h/j, 5 j/sem pendant 13 semaines). Dès 50 ppm, une diminution du nombre de globules blancs (leucopénie) est observée, mais sans relation dose-réponse [25].

■ Effets sur le système nerveux

Les primates sont plus sensibles que les rongeurs aux effets du protoxyde d'azote sur le système nerveux. Le singe (150 000 ppm i.e. 15 % N_2O + 25 % O_2 + 60 % N_2 en continu pendant 2 semaines) développe une incoordination musculaire dans les premiers jours avec ataxie progressive. Si l'administration est prolongée au-delà de 2 semaines, il se produit une atteinte irréversible du tissu nerveux dans la moelle épinière (dégénérescence et démyélinisation) [23].

Chez le rat, une diminution de l'activité locomotrice spontanée et de la force de préhension est notée suite à une exposition à 500 000 ppm (mâle, 50 % N_2O + 50 % O_2 , 1,5 ou 2 h/j, pendant 60 jours). À l'autopsie, des atteintes histopathologiques ont été observées au niveau du cerveau (dégénérescence neuronale cérébrale, foyers de démyélinisation dans la couche externe du cortex cérébral, modifications dégénératives de la couche pyramidale) ou de la moelle épinière (vacuolisation, lésions de la myéline dans toute la substance blanche de la moelle épinière) [26, 27]. Aucun signe de neurotoxicité périphérique n'est observé jusqu'à des concentrations de 700 000 ppm pendant 6 mois (i.e. 70 % N_2O + 30 % O_2 , 4 h/j, 5 j/sem) [28].

Chez la souris, une exposition pendant 14 semaines à 500 000 ppm (mâle et femelle, 4 h/j, 5 j/sem) n'entraîne, au niveau du cerveau, ni modification de son poids ni atteinte histopathologique [29].

Effets génotoxiques

(mise à jour : octobre 2025)

[1]

■ In vitro

Les tests *in vitro* donnent des résultats négatifs : tests d'Ames (*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535), échanges entre chromatides sœurs sur cellules ovariennes de hamster chinois ou lymphocytes humains, test de mutation génique HGPRT sur cellules V79 de hamster.

■ In vivo

Un essai de mutation létale dominante est négatif chez les rats mâles exposés jusqu'à 10 000 ppm de N_2O (6 h/j, 6 j/sem pendant 9 semaines) ; les auteurs notent, toutefois, une tendance à la hausse concernant le nombre de résorptions [30]. De même, un test d'induction d'anomalies spermatiques chez la souris (80 % i.e. 800 000 ppm, 4 h/j, pendant 5 jours) et un test de létalité récessive liée au sexe chez la drosophile (exposition pendant 1 heure, 40 et 80 % N_2O) ont donné des résultats négatifs [31].

Effets cancérogènes

(mise à jour : octobre 2025)

Le protoxyde d'azote n'est pas cancérogène pour le rat (10 ppm halothane + 500 ppm de protoxyde d'azote, 7 h/j, 5 j/sem, pendant 104 semaines) ou la souris (100 000 ppm ou 400 000 ppm de N₂O, 4 h/j, 5 j/sem, pendant 78 semaines) [32, 33].

Effets sur la reproduction

(mise à jour : octobre 2025)

Fertilité

Les effets sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle varient selon l'espèce :

- chez le rat mâle, une diminution du poids des testicules et diverses atteintes (atrophie des tubes séminifères, diminution du nombre de spermatozoïdes matures et apparition de cellules multinucléées) sont observées suite à une exposition à 200 000 ppm de protoxyde d'azote (20 % N₂O + 20 % O₂ + 60 % N₂) continue ou 8 h/j pendant 35 jours ; ces effets sont réversibles après l'arrêt de l'exposition [34] ;
- chez le rat mâle, diminution de la taille des spermatozoïdes et augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux (5000 ppm i.e. 0,5 % N₂O dans l'air, 6 h/j, 5 j/sem pendant 30 jours) [35] ;
- chez des rats femelles exposées à 500 ppm (8 h/j, 5 j/sem, pendant 35 jours) ou à 300 000 ppm de protoxyde d'azote (8 h/j, pendant 4 jours), une perturbation transitoire du cycle œstral (allongement de la durée du proœstrus) et une diminution de 50 % de la fertilité par rapport aux témoins sont observées [36, 37] ;
- chez la souris, aucun effet sur les spermatozoïdes, les testicules, les ovaires ou le nombre moyen d'ovocytes n'est observé jusqu'à des concentrations de 500 000 ppm de protoxyde d'azote (4 h/j, 5 j/sem, pendant 9 à 14 semaines) [38, 39].

Développement

Chez la souris, aucun effet n'est montré sur le développement après exposition des mères jusqu'à des concentrations de 500 000 ppm de protoxyde d'azote (4 h/j, du 6^e au 15^e jour de gestation) [40].

Les effets chez le rat sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Exposition			Effets	Toxicité maternelle	Réf. biblio
Dose (ppm)	Durée	Période			
1000	6 h/j	G	Pas d'effet	Pas d'effet	[41]
1000	23 h/j	GD 1-19	Embryotoxique (résorptions), fœtotoxique (baisse de poids, retard d'ossification) et tératogène (anomalies du squelette) (aucun effet à 500 ppm)	Pas d'information	[42]
5000	6 h/j, 5 j/sem	G	Baisse taille des portées, retard dans le développement (aucun effet à 250 - 500 et 1000 ppm)	Pas d'information	[43]
10 000 100 000 / 500 000	8 h/j	G	Diminution du poids du placenta Retard développement fœtus (poids, taille et ossification)	Pas d'effet	[44]
500 000	24 h	GD 8	Embryotoxicité, fœtotoxicité et tératogénicité : augmentation du taux des résorptions précoces et tardives, diminution du nombre de fœtus par portée, anomalies et malformations squelettiques et viscérales	Pas d'effet	[45]
500 000 750 000	24 h	GD 8-10 GD 8-12 GD 8-14	Embryotoxique (résorptions), fœtotoxique (baisse de poids, retard d'ossification) et tératogène (anomalies du squelette)	Pas d'effet	[46]
	6 h/j	GD 8-10	Augmentation des malformations et anomalies externes	Baisse du poids	[47]
750 000	8 h/j	GD 9-13 GD 11-15	Pas d'effet	Pas d'effet	[48]
	6 h/j	GD 14-16	Augmentation des malformations squelettiques et des résorptions Baisse de poids des fœtus	Baisse du poids	[47]
	24 h	GD 11-15 GD 16-20	Baisse de poids des fœtus	Baisse du poids	[48]

Tableau 1 : Effets sur le développement de nouveau-nés suite à différentes durées d'exposition au protoxyde d'azote pendant la gestation (G : exposition durant toute la gestation ; GD : jour de gestation)

Le protoxyde d'azote serait aussi à l'origine d'une diminution de la taille des portées chez des femelles accouplées avec des mâles exposés, immédiatement après l'arrêt de l'exposition ; les nouveau-nés présentaient un retard de développement par rapport aux témoins (5000 ppm pendant 30 jours, 6 h/j, 5 j/sem). Le même protocole, réalisé avec des accouplements 6 mois après la fin de l'exposition, n'est à l'origine d'aucun effet sur les portées, signe d'une réversibilité des effets du N₂O [49].

Concernant les potentiels effets neurocomportementaux des descendants, leur niveau d'activité est impacté suite à des expositions *in utero* à 750 000 ppm (8 h/j, aux 14^e et 15^e jours de gestation ou seulement au 15^e jour) : hyperactivité chez les mâles et les femelles exposés 2 jours, légère hypoactivité chez les femelles et hyperactivité chez les mâles après une exposition seulement au 15^e jour de gestation [50].

Effets perturbateurs endocriniens

(mise à jour : octobre 2025)

Le protoxyde d'azote est présent sur les listes établies par l'ANSES (catégorie II – PE présumé) et par DEDuCT (catégorie III - effets rapportés uniquement *in vivo* chez le rongeur, données sur le mode d'action manquantes).

Toxicité sur l'Homme

Les intoxications aiguës au protoxyde d'azote provoquent principalement des troubles digestifs et neurocognitifs. L'exposition répétée au protoxyde d'azote peut entraîner des atteintes neurocognitives ou hématologiques. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la génotoxicité et la cancérogénicité du protoxyde d'azote chez l'Homme. Il existe des signaux d'alertes forts pour la fertilité et le développement fœtal (anomalies congénitales, réduction du poids à la naissance).

Toxicité aiguë

(mise à jour : octobre 2025)

[9, 10, 51-54]

Le protoxyde d'azote n'est pas irritant pour la muqueuse de l'œil et des voies aériennes [55]. Des brûlures par le froid sont possibles par contact avec le gaz liquéfié. Son inhalation entraîne une hypoxie avec atteinte possible des fonctions cardiaques et cérébrales. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont des maux de tête, des nausées, des vomissements, des troubles de la vision, une ataxie et des hallucinations.

Des effets neurocognitifs dose-dépendants sont observés lors d'expositions aiguës au protoxyde d'azote. Une légère altération des capacités auditive et visuelle a été retrouvée suite à une exposition à 50 ppm pendant 4 heures chez 24 volontaires mais celle-ci était probablement en lien avec une sensibilité accrue des volontaires aux effets cognitifs du protoxyde d'azote. À 500 ppm sur la même durée, une diminution de l'acuité visuelle, de la mémoire immédiate et de la vigilance a été mise en évidence. D'autres études réalisées à des concentrations plus importantes (plus de 100 000 ppm) ont montré une atteinte des capacités auditives et visuelles, de la mémoire, de la vigilance, du temps de réaction. Les étourdissements, les paresthésies et l'euphorie observés chez les volontaires exposés au protoxyde d'azote étaient rapidement réversibles.

Des effets sur la conduction nerveuse sont également rapportés pour des expositions de 15 minutes à 200 000 ppm.

Par ailleurs, le protoxyde d'azote pourrait entraîner des phénomènes de dépendance [56].

Les études sur les atteintes des systèmes hématologiques et immunitaires sont contradictoires et ne permettent pas de conclure.

Toxicité chronique

(mise à jour : octobre 2025)

[9, 10, 54, 55]

■ Système nerveux

Des études conduites en milieu professionnel ont montré des effets sur le système nerveux central. Une augmentation du temps de réaction et des troubles de l'humeur sont rapportés chez des infirmiers pour des concentrations moyennes supérieures à 50 ppm. À plus forte dose (concentrations pouvant dépasser 500 ppm), les mêmes symptômes ont été observés chez des dentistes, accompagnés d'une asthénie, d'une perturbation des fonctions cognitives, de faiblesses musculaires diffuses et de paresthésies.

L'exposition prolongée, dans un usage détourné du protoxyde d'azote dans le cadre de toxicomanie, peut être responsable de myéloneuropathies [57].

■ Systèmes hématologique et immunitaire

Plusieurs études observationnelles transversales rapportent des altérations de l'héogramme chez des travailleurs en salle d'opération ou chez des dentistes exposés au protoxyde d'azote. Toutefois, la plupart de ces études présentent des biais méthodologiques importants.

Une étude réalisée en 2001 chez des anesthésistes (co-exposition à d'autres gaz anesthésiques et aux rayons X) montre une diminution dose-dépendante des lymphocytes T CD4, sans pouvoir établir une relation quantitative exposition-réponse.

■ Autres effets

Dans une enquête effectuée par questionnaires postaux auprès de 36 650 dentistes (hommes) et 30 547 assistantes dentaires, les sujets fortement exposés aux gaz anesthésiques ont présenté une augmentation des pathologies rénales (lithiases et infections urinaires) et hépatiques [58].

Effets génotoxiques

(mise à jour : octobre 2025)

[10, 59]

Plusieurs études rapportent une augmentation du nombre d'échanges de chromatides sœurs (SCE), de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques chez le personnel soignant exposé à des gaz anesthésiques dont le protoxyde d'azote. Compte-tenu des co-expositions (autres gaz, agents stérilisants, rayonnement ionisant), il n'est pas possible de conclure sur le potentiel génotoxique du protoxyde d'azote.

Effets cancérogènes

(mise à jour : octobre 2025)

[8, 10, 60]

Certaines études épidémiologiques ont signalé des fréquences élevées de cancers chez les travailleurs exposés professionnellement à des gaz anesthésiques. Cependant, dans ces études, les expositions étaient mal ou non caractérisées. Aucune donnée épidémiologique portant spécifiquement sur l'exposition au protoxyde d'azote n'a été identifiée.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) considère que l'exposition aux anesthésiques volatils est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme.

Effets sur la reproduction

(mise à jour : octobre 2025)

[8, 10, 54, 61]

■ Fertilité

Une étude rétrospective réalisée sur 7 000 assistantes dentaires âgées de 18 à 39 ans retrouve, pour une exposition au protoxyde d'azote de plus de 5 heures par semaine, sans système d'évacuation, une baisse significative de la fertilité. En revanche, aucune association n'a été trouvée pour des expositions plus courtes ou en présence d'un système d'évacuation.

Dans une autre étude réalisée en Suède auprès de 3985 sages-femmes, une baisse significative du taux de fécondabilité a été rapportée dans le groupe ayant réalisé plus de 30 accouchements par mois pendant lesquels du protoxyde d'azote était utilisé.

Dans ces deux études la co-exposition potentielle et l'absence de caractérisation quantitative des expositions entraînent des incertitudes dans l'interprétation des résultats.

■ Développement

Des études réalisées en milieu professionnel montrent que le protoxyde d'azote peut induire des anomalies congénitales ou un poids réduit à la naissance, en cas de forte exposition.

Une étude réalisée chez 9 433 infirmières potentiellement exposées aux gaz anesthésiques a retrouvé chez 50 sur 517 enfants (9,7 %) dont les mères avaient été potentiellement exposées au protoxyde d'azote au cours de l'année de leur premier trimestre de grossesse, des malformations notamment cutanées, sous-cutanées et des phanères. Le risque d'anomalies était significativement plus élevé chez les infirmières les plus exposées. Les gaz étudiés comprenaient le protoxyde d'azote et divers gaz halogénés (desflurane, isoflurane, halothane, etc.).

Une autre étude réalisée chez des sages-femmes fait mention d'une baisse du poids de naissance (en moyenne 77 grammes) des nouveaux-nés dont les mères ont été exposées (sans autre précision) au protoxyde d'azote par rapport aux nouveaux-nés de mères non exposées.

Dans ces études, l'interprétation des données est difficile en raison des co-expositions potentielles, du manque de caractérisation fiable de l'exposition et de l'absence d'ajustement sur d'autres facteurs de risques potentiels.

Des résultats contradictoires sont rapportés sur le risque d'avortement spontané dans les études réalisées en milieu professionnel. En 1980, une enquête postale réalisée auprès de 36 650 dentistes hommes et 30 547 assistantes dentaires potentiellement exposés à des gaz anesthésiques a montré chez les assistantes dentaires exposées au protoxyde d'azote un taux significativement plus élevé d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales par rapport aux non exposées. De plus, les épouses des dentistes les plus exposés aux gaz anesthésiques l'année précédant la conception avaient aussi un taux plus élevé d'avortements spontanés.

Une étude menée en 1995 auprès de 7000 assistantes dentaires exposées au moins trois heures par semaine à du protoxyde d'azote a mis en évidence une augmentation significative du risque de fausse couche. Tandis que deux études transversales réalisées chez le personnel de bloc opératoire, une étude de cohorte rétrospective réalisée chez des sages-femmes ainsi qu'une étude réalisée sur une cohorte d'assistante dentaire n'ont pas mis en évidence d'excès de fausses couches.

Réglementation

(mise à jour : octobre 2025)

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du code du Travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** protoxyde d'azote

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage harmonisés du protoxyde d'azote figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 ; H336
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360Df
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 1 ; H372 (système nerveux)
- Dangereux pour la couche d'ozone, catégorie 1 ; H420

b) **mélanges** contenant du protoxyde d'azote

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Interdiction / Limitations d'emploi

Vente et étiquetage

- Arrêté du 19 juillet 2023 fixant la quantité maximale autorisée pour la vente aux particuliers de produits mentionnés à l'article L. 3611-1 du Code de la santé publique contenant du protoxyde d'azote.
- Décret n° 2023-1224 du 20 décembre 2023 relatif à l'apposition d'une mention sur chaque unité de conditionnement des produits contenant uniquement du protoxyde d'azote.

Substance soumise à restriction

Annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) établissant la liste des substances soumises à restriction ou limitation d'emploi :

- Entrée 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées toxiques pour la reproduction catégorie 1A ou 1B.

Pour plus d'informations sur la nature de ces restrictions, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substances-restricted-under-reach>).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Au point de vue technique

(mise à jour : octobre 2025)

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.
- **Lutte contre l'incendie** : former les opérateurs à la manipulation des moyens de première intervention (extincteurs, robinets d'incendie armés...).

Manipulation

- Réduire le **nombre de contenants** (bouteilles notamment) au minimum nécessaire permettant d'assurer le bon fonctionnement du poste de travail.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. **Éviter l'inhalation involontaire** du gaz. Effectuer en **appareil clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration du gaz à sa source d'émission**, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [62].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au protoxyde d'azote.
- Éviter tout rejet atmosphérique de protoxyde d'azote.
- Manipuler les contenants avec soin pour prévenir les chocs. Pour la manutention et l'utilisation des bouteilles de gaz sous pression, se conformer **strictement** aux prescriptions du fabricant.
- Utiliser les bouteilles **débout et attachées** afin d'éviter leur chute.
- Le **flexible** utilisé pour raccorder le contenant doit être adapté au protoxyde d'azote, à la pression et comporter des câbles de retenue correctement fixés. Utiliser des équipements dont les matériaux sont **compatibles et résistants** au protoxyde d'azote.
- **Fermer le robinet** du contenant à chaque arrêt prolongé du poste (un flexible n'est pas conçu pour rester de manière prolongée sous pression).
- Lors des déplacements de contenants, privilégier un **dispositif de transport approprié** (type chariot porte-bouteille) muni d'un système d'attache. Le robinet doit être fermé et surmonté de son chapeau de protection s'il existe.
- Évaluer **régulièrement** l'exposition des salariés au protoxyde d'azote présent dans l'air (§ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Prévoir un système d'alarme et un arrêt automatique de l'installation dès que la concentration dépasse la valeur limite d'exposition.
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une signalisation [63].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du protoxyde d'azote sans prendre les précautions d'usage [64].
- Ne jamais transvaser du protoxyde d'azote d'un contenant à un autre.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [65, 66]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [67 à 70].

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type NOP3 lors de la manipulation de la substance [71].
- Gants : le matériau préconisé pour **un contact prolongé** avec le protoxyde d'azote est le caoutchouc butyle. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs naturel, néoprène et nitrile [72, 73]. En cas de manipulation de protoxyde d'azote sous forme réfrigérée, des gants de protection adaptés contre le froid sont préconisés.
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [74].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [75].

Stockage

- Stocker les contenants (bouteilles) de protoxyde d'azote **débout et attachés** pour éviter tout risque de chute ou de choc, dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...). Il conviendra de s'assurer des conditions spécifiques de stockage du protoxyde d'azote à usage médical ; par exemple, les bouteilles de MEOPA (mélange 50 % N₂O / 50 % O₂) ne doivent pas être stockées à une température inférieure à 5°C afin d'éviter une séparation du gaz en 2 phases [76].
- Le protoxyde d'azote est disponible sous la forme d'un gaz comprimé liquéfié (à une pression de 50 kPa et à une température de 21 °C) ou d'un liquide réfrigéré (à une pression comprise entre 20 et 25 bars et à une température d'environ -20 °C). Il est alors stocké dans des bouteilles ou réservoirs en acier. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée. L'ogive d'une bouteille de protoxyde d'azote est identifiée par une couleur spécifique bleue [77].
- Les contenants vides doivent être identifiés et stockés séparément. Ils doivent être évacués régulièrement par le fournisseur.
- **Fermer soigneusement** les récipients et ne pas laisser les flexibles sous pression. Surmonter le robinet de son chapeau de protection s'il existe.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** le protoxyde d'azote des produits combustibles ou inflammables. Stocker les contenants **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux, des huiles et des graisses.

En cas d'urgence

- En cas de **fuite non enflammée**, fermer l'arrivée du gaz ; si la fuite ne peut être stoppée, interdire l'approche pour éviter tout risque d'inflammation (matériel électrique, feu nu...). Dans tous les cas, aérer la zone et évacuer le personnel en évitant la génération de sources d'inflammation.
- En cas de **fuite enflammée**, fermer l'arrivée du gaz si l'accès au robinet peut se faire sans risque ; si la fuite ne peut être stoppée, laisser brûler en refroidissant les bouteilles et les installations voisines exposées au feu à l'aide d'eau pulvérisée. Si des bouteilles de protoxyde d'azote sont exposées à un incendie (sans que le protoxyde d'azote ne brûle lui-même), refroidir les contenants à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée. En cas d'échauffement apparent d'une bouteille, ne pas s'en approcher et arroser abondamment la bouteille avec de l'eau pulvérisée depuis une zone protégée.
- Prévoir des moyens de secours appropriés contre l'incendie, à proximité immédiate du dépôt.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires**.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

(mise à jour : octobre 2025)

Lors des visites initiale et périodiques

- Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents de pathologies neurologiques ou hématologiques chroniques, des symptômes évocateurs d'atteintes neurocognitives (asthénie, céphalées, vertiges, faiblesse musculaire, paresthésies, épisodes d'euphorie transitoire, troubles de la mémoire immédiate et de la vigilance, etc.), ou d'anémie.
- L'examen clinique pourra être complété par la réalisation d'un bilan biologique (NFS) qui servira d'examen de référence.
- La périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (NFS, tests psychométriques, examens neurologiques, etc.) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes

- L'exposition à cette substance des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite.
- Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
- Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.
- Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Surveillance post-exposition et post-professionnelle

- En l'absence de recommandations de bonne pratique concernant la surveillance post-exposition ou post-professionnelle des travailleurs ayant été exposés à cette substance, le médecin considérera le profil toxicologique de la substance, en particulier sa toxicité potentielle pour la reproduction, les scénarios d'exposition, l'état de santé et l'âge des travailleurs concernés.

Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas d'inhalation massive**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, sans notion de traumatisme, et respire, la placer en position latérale de sécurité. Si notion de traumatisme, la laisser sur le dos. Si elle ne respire pas, mettre en œuvre les manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. En cas de symptômes consulter un médecin.

Bibliographie

(mise à jour : octobre 2025)

- 1 | Dinitrogen oxide. Registration dossier. ECHA, 2025. (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 2 | Protoxyde d'azote. L'Encyclopédie des gaz Air Liquide (<https://encyclopedia.airliquide.com/fr>).
- 3 | Nitrous oxide. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 4 | Nitrous oxide. In : PubChem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 5 | Safe practices for storage and handling of nitrous oxide. European Industrial Gases Association, Doc 176/16 (<https://www.eiga.eu/>).
- 6 | Nitrous oxide. Fiche IPCS. ICSC 0067. International Labour Organization (ILO), 2004 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- 7 | Protoxyde d'azote. In : Répertoire Toxicologique. CNESST, 2020. (<http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 8 | Nitrous oxide. ACGIH Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. CD-ROM ; 2019.
- 9 | Nitrous oxide. In : List of MAK and BAT values 2015. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2015.
- 10 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel - Le protoxyde d'azote - Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesures - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective. 2024 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 11 | Protoxyde d'azote M-415. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2022 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 12 | Protoxyde d'azote M-416. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2022 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 13 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS, 2014 (<http://www.inrs.fr>).
- 14 | Protoxyde d'azote, Protoxyde d'azote liquide réfrigéré. Cartes ERICard (<http://www.ericards.net>).
- 15 | Nitrous oxide. Poison Information Monograph n°381. IPCS Inchem, 1991 (<https://www.inchem.org/pages/pims.html>).

- 16 | Protoxyde d'azote. Résumé des caractéristiques du produit. ANSM, 2014 (<https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>).
- 17 | Protoxyde d'azote. In : Répertoire Toxicologique. CNESTT, 2020 (<https://reptox.cnestt.gouv.qc.ca/Pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 18 | Fung YK, Brown MR et Sullivan RE – Effects of nitrous oxide exposure on behavioral changes in mice. *Pediatr Dent*. 1993 ; 15(2) : 93-98.
- 19 | Nitrous oxide gas. In : Cheminfo. CCOHS, 2016 (<https://www.ccohs.ca/>).
- 20 | Kripke BJ, Talarico L, Shah NK et Kelman AD – Hematological reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1977 ; 47(4) : 342-348.
- 21 | Cleanton-Jones P, Austin JC, Banks D, Vieira E *et al.* – Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haematopoiesis in rats. *Br J Anaesth*. 1977 ; 49 : 223-226 (<https://doi.org/10.1093/bja/49.3.223>).
- 22 | Green CD et Eastwood DW – Effects of nitrous oxide inhalation on hematopoiesis in rats. *Anesthesiology*. 1963 ; 24 : 341-345 (<https://doi.org/10.1097/0000542-196305000-00015>).
- 23 | Dinn JJ, Weir DG, McCann S, Reed B *et al.* – Methyl groupe deficiency in nerve tissue : a hypothesis to explain the lesion of subacute combined degeneration. *Irish J Med Sci*. 1980 ; 149 : 1-4 (<https://doi.org/10.1007/bf02939099>).
- 24 | Baden JM, Kundomal YR, Luttrupp ME, Mazze RI *et al.* – Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anesthesiology*. 1986 ; 64(6) : 747-750 (<https://doi.org/10.1097/0000542-198606000-00012>).
- 25 | Healy CE, Drown BD et Sharma RP - Short Term Toxicity of Nitrous Oxide on the Immune, Hemopoietic, and Endocrine Systems in CD-1 Mice. *Toxicol Ind Health*. 1990 ; 6(1) : 57-70.
- 26 | Misra UK, Singh SK, Kalita J et Kumar A - Astrocyte Activation Following Nitrous Oxide Exposure Is Related to Oxidative Stress and Glutamate Excitotoxicity. *Brain Res*. 2020 ; 1730 : 146645 (<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146645>).
- 27 | Singh SK, Misra UK, Kalita J, Bora HK *et al.* – Nitrous Oxide Related Behavioral and Histopathological Changes May Be Related to Oxidative Stress. *NeuroToxicology*. 2015 ; 48 : 44-49 (<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.03.003>).
- 28 | Dyck PJ, Grina LA, Lambert EH, Calder CS *et al.* – Nitrous Oxide Neurotoxicity Studies in Man and Rat ». *Anesthesiology*. 1980 ; 53(3) : 205-209 (<https://doi.org/10.1097/0000542-198009000-00005>).
- 29 | Rice SA, Mazze RI et Baden JM - Effects of subchronic intermittent exposure to nitrous oxide in Swiss Webster mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1985 ; 6(2) : 271-282. (<https://doi.org/10.1177/074823379000600105>).
- 30 | Holson RR, Bates HK, LaBorde JB et Hansen DK - Behavioral Teratology and Dominant Lethal Evaluation of Nitrous Oxide Exposure in Rats. *Neurotox Teratol*. 1995 ; 17(5) : 583-592 ([https://doi.org/10.1016/0892-0362\(95\)00019-n](https://doi.org/10.1016/0892-0362(95)00019-n)).
- 31 | Kundomal YR et Baden JM - Mutagenicity of inhaled anesthetics in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology*. 1985 ; 62(3) : 305-309 (<https://doi.org/10.1097/0000542-198503000-00016>).
- 32 | Coate WB, Kapp RW et Lewis TR – Chronic exposure to low concentrations of Halothane-Nitrous oxide : reproductive and cytogenetic effects in rats. *Anesthesiology*. 1979 ; 50 : 310-318 (<https://doi.org/10.1097/0000542-197904000-00006>).
- 33 | Baden JM, Kundomal YR, Luttrupp ME, Mazze RI *et al.* – Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anesthesiology*. 1986 ; 64(6) : 747-750 (<https://doi.org/10.1097/0000542-198606000-00012>).
- 34 | Kripke BJ, Kelman AD, Shah NK Balogh K *et al.* – Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1976 ; 44 : 104-113 (<https://doi.org/10.1097/0000542-197602000-00002>).
- 35 | Vieira E et Cleaton-Jones P – A study of spermatozoa from rats exposed to 0.5 % N₂O. *J Dental Res*. 1980 ; 59 : 947.
- 36 | Kugel G, Letelier C, Atallah H et Zive M - Chronic low level nitrous oxide exposure and infertility. *J Dent Res*. 1989 ; 68 : 313.
- 37 | Kugel G, Letelier C, Zive MA et King JC – Nitrous oxide and infertility. *Anesth Prog*. 1990 ; 37 : 176-180.
- 38 | Mazze RI, Rice SA, Wyrobek AJ, Felton JS *et al.* – Germ cell studies in mice after prolonged exposure to nitrous oxide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983 ; 67 : 370-375 ([https://doi.org/10.1016/0041-008x\(83\)90320-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(83)90320-4)).
- 39 | Rice SA, Mazze RI et Baden JM – Effects of subchronic intermittent exposure to nitrous oxide in Swiss Webster mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1983 ; 6(2) : 271-282.
- 40 | Rice SA – Effect of prenatal N₂O exposure on startle reflex reactivity. *Teratology*. 1990 ; 42 : 373-381 (<https://doi.org/10.1002/tera.1420420406>).
- 41 | Hardin B D, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD *et al.* – Testing of Selected Workplace Chemicals for Teratogenic Potential. *Scan J Work Environ Health*. 1981 ; 7(4) : 66-75.
- 42 | Vieira E – Effect of the chronic administration of nitrous oxide 0.5 % to gravid rats. *Br J Anaesth*. 1979 ; 51 : 283 (<https://doi.org/10.1093/bja/51.4.283>).
- 43 | Vieira E, Cleaton-Jones P et Moyes D - Effects of Low Intermittent Concentrations of Nitrous Oxide on the Developing Rat Foetus. *Br J Anaesth*. 1983b ; 55(1) : 67-69 (<https://doi.org/10.1093/bja/55.1.67>).
- 44 | Pope WD, Halsey MJ, Lansdown AB, Simmonds A *et al.* – Fetotoxicity in Rats Following Chronic Exposure to Halothane, Nitrous Oxide, or Methoxyflurane. *Anesthesiology*. 1978 ; 48(1) : 11-16 (<https://doi.org/10.1097/0000542-197801000-00003>).
- 45 | Fujinaga M, Baden JM, Yhap EO et Mazze RI – Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane and their combination in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1987 ; 67 : 960-964 (<https://doi.org/10.1097/0000542-198712000-00014>).
- 46 | Fink BR, Shepard TH et Blandau RJ – teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature*. 1967 ; 214 : 146-148 (<https://doi.org/10.1038/214146a0>).
- 47 | Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB *et al.* – Reproductive and teratogenic effects of nnitrous oxide, halothane, isoflurane and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1986 ; 64 : 339-344 (<https://doi.org/10.1097/0000542-198603000-00007>).
- 48 | Tassinari MS, Mullenix PJ et Moore PA – The effects of nitrous oxide after exposure during middle and late gestation. *Toxicol Ind Health*. 1986 ; 2 : 261-271 (<https://doi.org/10.1177/074823378600200305>).
- 49 | Vieira E, Cleaton-Jones P et Moyes D – Effects of intermittent 0.5 % nitrous oxide/air (v/v) on the fertility of male rats and the post-natal growth of their offspring. *Anaesthesia*. 1983 ; 38(4) : 319-323 (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1983.tb10452.x>).

- 50 | Mullenix PJ, Moore PA et Tassinari MS – Behavioral toxicity of nitrous oxide in rats following prenatal exposure. *Toxicol Ind Health*. 1986 ; 2(3) : 273-287 (<https://doi.org/10.1177/074823378600200306>).
- 51 | Boiano JM, Steege AL, Sweeney – MH Exposure control practices for administering nitrous oxide : A survey of dentists, dental hygienists, and dental assistants. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 14(6) ; 2017 : 409-16.
- 52 | Venables H, Cherry N, Waldron HA et al. – Effects of trace levels of nitrous oxide on psychomotor performance. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1983 ; 391-396.
- 53 | Hazardous Substance Fact Sheet : Nitrous Oxide. New Jersey Department of Health and Senior Services. 2004.
- 54 | Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of dinitrogen oxide. ECHA, 2023 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 55 | Testud F – Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 5^e édition. Paris : Éditions ESKA ; 2018 : 814 p.
- 56 | Back S, Kroon E, Colyer-Patel K, Cousijn J – Does nitrous oxide addiction exist ? An evaluation of the evidence for the presence and prevalence of substance use disorder symptoms in recreational nitrous oxide users. *Addiction*. 2024 Apr ; 119(4) : 609-618 (<https://doi.org/10.1111/add.16380>).
- 57 | Protoxyde d'azote. Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020. Rapport d'étude de toxicovigilance. ANSES, Septembre 2021 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 58 | Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher CE et al. – Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *The Journal of the American Dental Association*. 1980 ; 101(1) : 21-31.
- 59 | Montelius J – Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVII. 2006 : 70 p.
- 60 | Anesthetics, volatile – IARC summaries and evaluations. Supplement 7. IARC ; 1987 : 93-95.
- 61 | Protoxyde d'azote. DEM 076. In : DEMETER. INRS, 2010 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>).
- 62 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 63 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 64 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 65 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 66 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 67 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 68 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 69 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 70 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 71 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 72 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 73 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7 ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 74 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 75 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 76 | Best practise and safe use of medicinal nitrous oxide. European Industrial Gases Association, Doc 153/21 (<https://www.eiga.eu/>).
- 77 | Les bouteilles de gaz. Identification, prévention lors du stockage et de l'utilisation. Brochure ED 6369 (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	2007
2 ^e édition (mise à jour partielle)	2015
▪ Étiquette	
▪ Réglementation (§ « Classification et étiquetage »)	
3 ^e édition (mise à jour partielle)	2016
▪ Complétude des références bibliographiques (réf 33 à 42)	
4 ^e édition (mise à jour complète)	Juillet 2018
5 ^e édition (mise à jour complète)	Octobre 2025
